

**(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)**

**(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle**  
Bureau international



**(43) Date de la publication internationale**  
**22 janvier 2004 (22.01.2004)**

**PCT**

**(10) Numéro de publication internationale**  
**WO 2004/006881 A2**

**(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> : A61K 7/48**

**(21) Numéro de la demande internationale :**  
PCT/FR2003/002181

**(22) Date de dépôt international :** 10 juillet 2003 (10.07.2003)

**(25) Langue de dépôt :** français

**(26) Langue de publication :** français

**(30) Données relatives à la priorité :**  
02/08694 10 juillet 2002 (10.07.2002) FR

**(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :** CAUDALIE [FR/FR]; 9, Villa Aublet, F-75017 Paris (FR).

**(72) Inventeurs; et**

**(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) :** VERCAUTEREN, Joseph [FR/FR]; 301, Chemin de Caylus, F-34170 Castelnau-le-Lez (FR). CASTAGNINO, Chantal [FR/FR]; 16, Rue Toiras, F-34000 Montpellier (FR).

**(74) Mandataires :** PEAUCELLE, Chantal etc.; Cabinet Armengaud Aine, 3, Avenue Bugeaud, F-75116 Paris (FR).

**(81) États désignés (national) :** AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

**(84) États désignés (régional) :** brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Publiée :**

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

**WO 2004/006881 A2**

**(54) Title: NOVEL COSMETIC APPLICATIONS OF POLYPHENOLS AND DERIVATIVES THEREOF**

**(54) Titre : NOUVELLES APPLICATIONS COSMETIQUES DE POLYPHENOLS ET DE LEURS DERIVES**

**(57) Abstract:** The invention concerns cosmetic compositions with skin lightening and/or spot-removing effect. Said compositions contain polyphenols selected from the group consisting of  $\epsilon$ -viniferin, mixtures of resveratrol and  $\epsilon$ -viniferin, and mixtures of polyphenolic, in particular stilbene and/or falvonol, oligomers and/or polymers.

**(57) Abrégé :** L'invention vise des compositions cosmétiques à effet de blanchiment de la peau et/ou anti-tâches. Ces compositions renferment des polyphénols choisis dans le groupe comprenant l' $\epsilon$ -viniférine, des mélanges de resvératrol et d' $\epsilon$ -viniférine, et des mélanges d'oligomères et/ou de polymères polyphénoliques, et en particulier stilbéniques et/ou flavanoliques.

1  
NOUVELLES APPLICATIONS COSMETIQUES  
DE POLYPHENOLS ET DE LEURS DERIVES

L'invention a pour objet de nouvelles applications cosmétiques de polyphénols et de leurs dérivés.

Divers travaux ont porté ces dernières années sur les propriétés anti-radicaux libres des polyphénols et sur leurs applications en thérapeutique et en cosmétique. Plus spécialement, ces travaux ont concerné les oligomères procyanidoliques extraits de végétaux tels que la vigne, le pin ou le thé vert, ou encore du resvératrol, et ses oligomères extraits, en particulier, de la vigne ou encore de 10 polygonacées.

En ce qui concerne le resvératrol et l' $\alpha$ -viniférine, un trimère du resvératrol, Kang B.-S. et al ont rapporté un effet inhibiteur sur la tyrosinase.

Or, de manière surprenante, les inventeurs ont constaté 15 que cet effet inhibiteur était plus important avec des oligomères et/ou des polymères du resvératrol autres que l' $\alpha$ -viniférine, ou encore avec des mélanges de resvératrol et d'oligomères de resvératrol.

L'invention vise donc l'utilisation d' $\epsilon$ -viniférine, de 20 mélanges d'oligomères et/ou de polymères de resvératrol, renfermant le cas échéant du resvératrol monomère, et de leurs dérivés, dans des compositions cosmétiques, comme agents de blanchiment de la peau et/ou agents anti-tâches.

Par le terme "polyphénol", on entend les polyphénols natifs, plus spécialement le résvératrol et ses mélanges avec des oligomères, tels qu'obtenus par exemple par extraction à partir de rafles ou de sarments de vigne. Ce terme englobe 5 aussi les polyphénols dérivatisés de ces composés, en particulier les esters avec des acides gras tels que définis dans le brevet FR n° 97 08 964 du 15 juillet 1997 et les éthers.

L'invention vise plus spécialement des compositions 10 cosmétiques à effet de blanchiment de la peau et/ou anti-tâches, caractérisées en ce qu'elles renferment une quantité efficace pour obtenir les effets ci-dessus de polyphénols choisis dans le groupe comprenant l' $\epsilon$ -viniférine, de mélanges d'oligomères et/ou de polymères de résvératrol, renfermant le 15 cas échéant du résvératrol. Lesdits mélanges comprennent, selon un mode de réalisation de l'invention, de l' $\epsilon$ -viniférine. Des mélanges avantageux comprennent du résvératrol monomère et de 20 l' $\epsilon$ -viniférine selon des rapports de 10/90 à 90/10. Les mélanges ci-dessus peuvent en outre comprendre des composés polyphénoliques, en particuliers stilbéniques et/ou flavonoliques, comme les flavanols.

L'invention vise en particulier des compositions renfermant les dérivés de type esters et éthers ci-dessus. De tels dérivés permettent d'améliorer leur bio-disponibilité.

25 Comme illustré par les exemples, un effet de blanchiment de la peau et/ou anti-tâches des polyphénols et dérivés ci-dessus a été mis en évidence par les inventeurs dans des tests

d'inhibition de la tyrosinase. Cet effet est également observé avec l' $\epsilon$ -viniférine seule.

Alors que dans le cas du resvératrol, la  $CI_{50}$  est supérieure à  $60\mu\text{M}$  dans des tests d'inhibition de tyrosinase, de manière inattendue, les composés et mélanges ci-dessus 5 présentent des  $CI_{50}$  inférieures à  $30\mu\text{M}$  dans les conditions expérimentales rapportées dans les exemples.

Dans l'utilisation selon l'invention, les compositions cosmétiques renferment de 0,1 à 5 % de polyphénols par rapport 10 au poids total de la composition, et un véhicule acceptable en cosmétologie.

Ces compositions cosmétiques se présentent notamment sous forme de crème, pommade, émulsion, liposome, gel, lotion, spray.

15 Elles peuvent renfermer d'autres principes actifs.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention seront décrits plus en détail ci-après à des fins d'illustration de l'invention, sans caractère limitatif. Dans ces exemples, il est fait référence à la figure unique qui 20 représente le spectre de RMN d'un mélange de polymères (bloc X) selon l'invention.

Exemple 1 : Etude de l'effet inhibiteur de polyphénols vis-à-vis de la tyrosinase.

#### **A/ Polyphénols testés**

25 On rapporte les résultats obtenus avec les blocs I à X suivants :

- Bloc I : extrait polyphénolique total obtenu par extraction à partir de sarments de vigne (extrait "OR")

- Bloc II : resvératrol (pureté d'au moins 95%)

- Bloc III : resvératrol /  $\epsilon$ -viniférine (75/25),

5 - Bloc IV : resvératrol /  $\epsilon$ -viniférine (64/36),

- Bloc V : resvératrol /  $\epsilon$ -viniférine (55/45),

- Bloc VI : resvératrol /  $\epsilon$ -viniférine (50/50),

- Bloc VII : resvératrol /  $\epsilon$ -viniférine (25/75),

- Bloc VIII :  $\epsilon$ -viniférine (pureté d'au moins 95%),

10 - Bloc IX : deux autres dimères (PM 454g/mole) du resvératrol (51  $\pm$  10%)

+ trimère du resvératrol (PM 680g/mole) (33  $\pm$  10%)

+ dimère hydraté du resvératrol (PM 470g/mole) (9  $\pm$  5%)

+ flavanols (290g/mole) (6  $\pm$  5%)

15 - Bloc X : polymères polyphénoliques

Ces blocs sont obtenus par fractionnement d'extraits polyphénoliques ("OR") préparés à partir de sarments de vigne, par exemple par chromatographie de partage centrifuge (CPC).

Le système de solvants utilisé est le suivant :

20 hexane/acétate d'éthyle/ éthanol/ eau 4/5/3/3, en mode ascendant. Un suivi par chromatographie sur couche mince permet de regrouper les fractions en 4 blocs (II, IV, VIII et IX). Les composés polaires non élués, récupérés lors du rinçage de la colonne, constituent le bloc X (spectre UV de ce bloc :  $\lambda_{\text{max}}$  méthanol 223 et 281 nm).

En variante, les mélanges d'oligomères peuvent être obtenus à partir de l'extrait d'OR par chromatographie sur un support solide, comme par exemple la silice, le Séphadex®, ou le Fractogel®.

5           **B/ Test d'inhibition de la tyrosinase**

Mélange A : l'échantillon à tester à différentes concentrations (200 µL), ainsi qu'un "contrôle" (tampon phosphate, pH 6,5), sont incubés pendant 30 minutes à 37°C en présence de tyrosinase (enzyme EC 1.14.18,1, issue de champignon ; 200µL, 300 U/mL).

Mélange B : 200 µL de L-dopa (2,5 mM) sont additionnés à 400 µL de tampon phosphate (pH 6,5).

Après les 30 minutes d'incubation, le *mélange A* est ajouté au *mélange B* et la dopachrome produite est mesurée à 475 nm au bout d'une minute trente.

15           Les résultats obtenus sont donnés dans le tableau suivant:

Bloc	CI <sub>50</sub>
I	16,0 + 1,0 µM (n=4)
II	61,4 + 3,2 µM (n=5)
III	5,5 + 1,2 µM (n=5)
IV	5,4 + 1,1 µM (n=10)
V	14,4 + 0,3 µM (n=3)
VI	7,4 + 0,7 µM (n=5)
VII	13,4 + 0,6 µM (n=4)
VIII	10,4 + 2,1 µM (n=8)
IX	14,6 + 2,2 µM (n=4)
X	7,9 + 0,9 µM (n=3)

On constate que les fractions ou blocs de l'invention présentent une CI<sub>50</sub> inférieure à 17µM, et même pour certains inférieure à 5µM. On observera avec intérêt l'effet synergique

obtenu lorsque les oligomères sont en mélange, notamment avec le resvératrol.

Le dimère  $\epsilon$ -viniférine seul présente une IC<sub>50</sub> inférieure à 10 fois celle du monomère.

5

Exemple 2 : Compositions cosmétiques

Formule N°1 (concentration en % p/p) :

A/ Eau désionisée (Aqua) QSP 100

EDTA tétrasodique 0,10

Glycérine 5,00

Butylène glycol 4,00

Gomme de xanthane 0,50

B/ Stéarate de glycérol

Stéarate PEG-100 (Arlacel 165 : Uniqema) 5,00

Méthoxycinnamate d'éthylhexyle 7,50

Salicylate d'octyle 5,00

Dioxyde de titane 5,00

Triglycéride caprylique/caprique 8,00

Alcool cétylique 2,00

Diméthicone 0,50

C) Cetyl phosphate de potassium 1,00

D/ Bloc I ou bloc III à X 0,1 à 5

Eau désionisée (Aqua) 1,00

E/ Phénoxyéthanol & Méthylparaben

& Ethylparaben & Propylparaben & Butylparaben

(Phenova : Croda) 0,80

Bisabolol 0,50

Arômes 0,50

30

7  
Préparations

Les mélanges A et B sont préparés séparément, chauffés à 75°C et mélangés jusqu'à dissolution complète. On ajoute ensuite :

5        - le mélange B au mélange A à 75°C, puis  
       - le mélange C au mélange AB à 75°C, et  
       - les mélanges D et E au mélange ABC à 30°C.

La préparation obtenue est mélangée durant 20 minutes jusqu'à l'obtention d'une crème lisse et brillante.

10

Formule N°2 (concentration en % p/p) :

A/	Eau désionisée (Aqua)	QSP	100
	EDTA tétrasodique		0,10
	Glycérine		10,00
15	Hydroxyde de sodium		0,25
B/	Méthoxycinnamate d'éthylhexyle		7,50
	Salicylate d'octyle		5,00
	Benzophénone-3		3,00
20	Butyl Méthoxydibenzoylméthane		3,00
	Triglycéride caprylique/caprique		8,00
	Alcool stéarylque		2,00
	Diméthicone		0,50
	Acide stéarique		4,00
25	Stéarate de glycérol		3,00
C)	Cétyl phosphate de potassium		1,00
D/	Bloc I ou bloc III à X		0,1 à 5
30	Eau désionisée (Aqua)		1,00
E/	Phénoxyéthanol & Méthylparaben		

& Ethylparaben & Propylparaben & Butylparaben	
(Phenova : Croda)	0,80
Bisabolol	0,50
Arômes	0,50

5

Préparation

On opère comme décrit pour la préparation de la formule 1.

10 Formule N°3 (concentration en % p/p) :

A/ Eau désionisée (Aqua)	QSP	100
EDTA tétrasodique		0,10
Butylène glycol		10,00
Gomme de xanthane		0,20
15 B/ Bloc I ou bloc III à X		0,1 à 5
Eau désionisée (Aqua)		1,00
C/ Phénoxyéthanol & Méthylparaben		
& Ethylparaben & Propylparaben & Butylparaben		
(Phenova : Croda)		0,80
Bisabolol		0,50
Arômes		0,50
D/ Polyacrylamide & Isoparaffine en C13-14 &		
Laureth-7 (Sepigel 305 : Seppic)		1,00

Préparation

On mélange la phase A puis on ajoute

- B dans A à température ambiante,
- C dans AB à température ambiante, et
- D dans ABC à température ambiante.

On mélange la préparation obtenue 20 minutes jusqu'à l'obtention d'un gel lisse et brillant.

L'invention fournit ainsi des compositions cosmétiques dotées d'un effet de blanchiment de la peau et/ou anti-tâches 5 au moins équivalent à celui de l'acide kojique, et présentant une stabilité améliorée.

10  
REVENDICATIONS

1 - Compositions cosmétiques à effet de blanchiment de la  
5 peau et/ou anti-tâches, caractérisées en ce qu'elles renferment une quantité efficace pour obtenir les effets ci-dessus de polyphénols choisis dans le groupe comprenant l' $\epsilon$ -viniférine, des mélanges d'oligomères et/ou de polymères de resvératrol, renfermant le cas échéant du resvératrol  
10 monomère, et de leurs dérivés.

2 - Compositions selon la revendication 1, caractérisées en ce qu'elles renferment de l' $\epsilon$ -viniférine.

15 3 - Compositions selon la revendication 2, caractérisées en ce qu'elles renferment du resvératrol monomère et de l' $\epsilon$ -viniférine selon un rapport de 10/90 à 90/10.

20 4 - Compositions selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisées en ce qu'elles comprennent en outre des composés polyphénoliques, en particuliers stilbéniques et/ou flavonoliques, comme les flavanols.

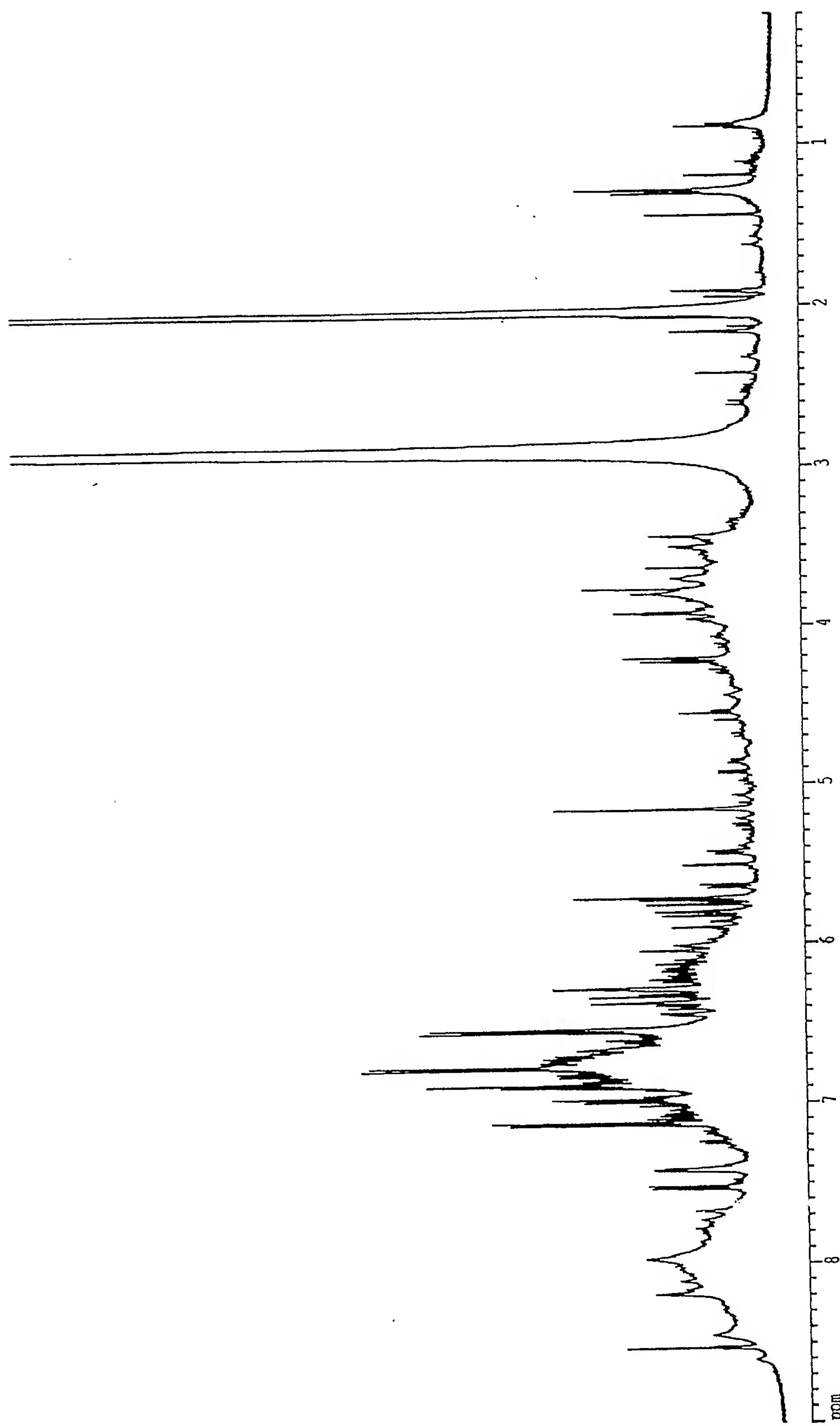
25 5 - Compositions selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisées en ce que lesdits polyphénols présentent des CI<sub>50</sub> n'excédant pas 30  $\mu$ M dans des tests d'inhibition de tyrosinase.

30 6 - Compositions selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisées en ce qu'elles renferment de 0,1 à 5 % de polyphénols par rapport au poids total de la composition, et un véhicule acceptable en cosmétologie.

35 7 - Compositions selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisées en ce qu'elles se présentent notamment

11  
sous forme de crème, pommade, émulsion, liposome, gel, lotion, spray.

FIGURE UNIQUE



# NOVEL COSMETIC APPLICATIONS OF POLYPHENOLS AND DERIVATIVES THEREOF

**Publication number:** WO2004006881

**Publication date:** 2004-01-22

**Inventor:** VERCAUTEREN JOSEPH (FR); CASTAGNINO CHANTAL (FR)

**Applicant:** CAUDALIE (FR); VERCAUTEREN JOSEPH (FR); CASTAGNINO CHANTAL (FR)

**Classification:**

- **international:** A61K8/34; A61K8/86; A61K8/97; A61Q19/02; A61K8/30; A61K8/72; A61K8/96; A61Q19/02; (IPC1-7): A61K7/48

- **European:** A61K8/34F; A61K8/86; A61K8/97; A61Q19/02

**Application number:** WO2003FR02181 20030710

**Priority number(s):** FR20020008694 20020710

**Also published as:**



WO2004006881 (A3)  
FR2842103 (A1)  
EP1519709 (A0)  
AU2003263287 (A1)

**Cited documents:**



FR2816843  
WO0191764  
WO9903816  
FR2795964  
XP002234633

[more >>](#)

[Report a data error here](#)

## Abstract of WO2004006881

The invention concerns cosmetic compositions with skin lightening and/or spot-removing effect. Said compositions contain polyphenols selected from the group consisting of epsilon -viniferin, mixtures of resveratrol and epsilon -viniferin, and mixtures of polyphenolic, in particular stilbene and/or falvonol, oligomers and/or polymers.

.....  
Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide